Aus der III. Chirurgischen Universitäts-Klinik, Berlin
(Robert-Koch-Krankenhaus)
Leiter: Prof. Dr. Kurt Strauß

Üben operatives Trauma und Narkose einen Einfluß auf die Erythrozytenresistenz aus?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Paul Bea
Assistenzarzt
aus Freiburg i. Br.

20. Dezember 1940

Druck von Rudolf Goldschagg, Freiburg im Breisgau

M 355

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z
Referent: Prof. Dr. S t r a u ß
Korreferent: Prof. Dr. P. G o h r b r a n d t

Die roten Blutkörperchen unterliegen den Gesetzen der Osmose, bedingt durch die Eigenschaft ihrer Grenzschicht, für eine Reihe von Substanzen durchgängig zu sein. Es kann also zwischen dem Inhalt der roten Blutkörperchen und der umgebenden Flüssigkeit so lange ein Austausch von Molekülen stattfinden, bis der molekulare Druck innerhalb und außerhalb der Grenzschicht gleich ist. Ist dieser Zustand erreicht, so ist die das rote Blutkörperchen umgebende Flüssigkeit dem Interzellularplasma isoton. Ist die molare Konzentration der umgebenden Flüssigkeit höher, so spricht man von einer hypertonen Lösung, ist sie niederer, von einer hypotonen.

Die Durchgängigkeit der Grenzschicht ist vor allem wichtig für Wasser, das in nicht unerheblichen Mengen von den Erythrozyten aufgenommen und abgegeben werden kann. Dabei brauchen die roten Blutkörperchen nicht zerstört zu werden, jedoch verändert sich deren Gestalt. So bekommt man bei Wasserentzug die typische Stechapfelform, während bei stärkerer Wasseraufnahme die Kugelform entsteht.

Dem Interzellularplasma isoton ist eine Lösung, die ca. 0,9 % Kochsalz enthält. In einer solchen Lösung kann also kein Flüssigkeitsaustausch stattfinden. Daher bleiben die Erythrozyten unverändert.

Bei hypotonischen Kochsalzlösungen, die nicht wesentlich von der physiologischen verschieden sind (etwa bis 0,6 %), ist die Quellung ein reversibeler Vorgang. Bei zu großer osmotischer Differenz quillt aber die Zelle so an, daß sie zerstört wird, ihr Haemoglobin tritt in die Lösung über und gibt ihr das lackfarbene Aussehen. Dieser Vorgang der Farbänderung ermöglicht nun, die Resistenz der roten Blutkörperchen zu bestimmen, d. h. es ist diejenige Lösung festzustellen, die gerade imstande ist, die Erythrozytenmembran zu zerstören. Diese Lösung ist aber nicht bei allen roten Blutkörperchen dieselbe, was nach H a m b u r g e r durch mehrere Faktoren bedingt ist, z. B. die wasseranziehende Kraft des Protoplasmas, das Volumen des Paraplasmas und die Protoplasmabegrenzung. Dabei ist mit Paraplasma eine nicht quellende Substanz innerhalb der Zellmembran gemeint. Dieses Verhalten hat dazu geführt, eine sogenannte Minimal- und Maximalresistenz zu unterscheiden. Dabei versteht man unter Minimalresistenz eine Konzentration der Kochsalzlösung, bei der eben Haemolyse auftritt, während man mit Maximalresistenz eine Konzen-

tration bezeichnet, bei der eine komplette Haemolyse sämtlicher Erythrozyten erreicht ist. Zwischen diesen beiden Werten liegt die Resistenzbreite.

Die in der Literatur mitgeteilten Zahlen für die physiologische Resistenzbreite sind nicht einheitlich. So schwanken die Konzentrationen für die Minimalresistenz zwischen 0,6% und 0,46%, für die Maximalresistenz zwischen 0,36% und 0,18% (Simmel). Abgesehen von der subjektiven Fehlerbreite der meist optischen Untersuchungen dürfte der Grund der weitgehenden Verschiedenheit in der Methodik der einzelnen Untersucher zu finden sein.

Untersuchungen über die Verschiedenartigkeit der Resistenz bei gleicher Versuchsanordnung unter physiologischen Bedingungen ergaben z. B., daß junge Erythrozyten gegen hypotonische Kochsalzlösungen resistenter sind als reife, jedoch ist bei den ersteren — im Gegensatz zu den reifen Formen — der Haemoglobingehalt geringer (Kaulbersz, Bauer und Aschner, Engel u. a.). Simmel wies diese Tatsache an Versuchen mit Vitalgranulierten direkt nach. Allgemein ist die Art der Beziehungen zwischen Alter und Resistenz der Erythrozyten nach Versuchen von Swjatskaya so, daß zwischen beiden eine direkte Proportionalität besteht.

Beim Neugeborenen wurde eine deutliche Resistenzerhöhung gegenüber den Werten beim Erwachsenen gefunden (Morawitz und Dennecke, Simmel). Diese kann beim Kleinkind, also längst nach Abklingen des Ikterus neonatorum, noch bestehen bleiben (Simmel). In den späteren Lebensjahren und im Alter weicht nach Teschendorf die Resistenz nicht mehr von den Normalwerten ab. Dagegen geben Simmel, Morawitz und Dennecke an, daß die Resistenz im Alter etwas vermindert sein könnte. Das im Alter vermehrt vorhandene Serumcholesterin verdeckt aber meist den vorhandenen Resistenzabfall, da Serumcholesterin resistenzerhöhende Eigenschaft hat. — Ein geschlechtsgebundener Unterschied in der Resistenz besteht nicht (Simmel). Starke körperliche, geistige Arbeit oder Verschiedenartigkeit des Ernährungszustandes zeigen keine einheitlichen Ergebnisse; es wird von Zunahme, Abnahme und Gleichbleiben der Resistenz berichtet (Januschewsky, Simmel, Petranyi). Allgemein stellt Januschewsky fest, daß beim gesunden Menschen die Resistenz zwar individuellen Schwankungen unter physiologischen Verhältnissen, aber kaum wesentlichen Veränderungen bei derselben Person unterliegt.

Unter pathologischen Verhältnissen kommen im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheitsbildern Resistenzveränderungen vor. Diese sind jedoch in der überwiegenden Anzahl der Fälle nicht einheitlich genug, um ihnen pathognomische Bedeutung beizumessen.

Eine enorme Resistenzerhöhung beschreiben mehrere Autoren bei experimenteller Blutgiftanaemie (Phenylhydrazin). Dieselbe kann allmählich so weit gehen, daß nicht einmal mehr eine Haemolyse in reinem Wasser erfolgt! Die Ursache für diese Erscheinung ist eine starke Vermehrung der Stromabestandteile, da bei Versuchen das Sediment des lackfarbenen Blutes bis zehnmal höher war als normal. Naegeli spricht dabei von einer Pachydermie der Erythrozyten.

In einem Fall, dem familiären haemolytischen Ikterus, kann die Prüfung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten als Diagnostikum gebraucht werden. Es kommt bei diesem Krankheitsbild zu einer Resistenzabnahme, die so eindeutig ist, daß man längere Zeit geglaubt hat, daß diese krankhafte Eigenschaft geradezu für die Krankheit pathognomonisch sei. Bei den Fällen von erworbenem haemolytischem Ikterus dagegen wird meist überhaupt keine Resistenzveränderung gefunden (Bingold). Bei Untersuchungen über das Verhalten bei anderen Ikterusarten stellt sich heraus, daß beim Stauungsikterus die osmotische Resistenz immer gesteigert ist (Morawitz und Dennecke, Schustroff, Künstler, Lang u. a.), was auf die Einwirkung von gallensauren Salzen auf das Blut zurückzuführen ist.

Gegenstand eingehender Untersuchungen war das Verhalten der Resistenz bei perniciöser Anämie. Die Befunde ergaben trotzdem kein einheitliches Bild. Meist waren die Versuche so, daß Zu-, Abnahme und Gleichbleiben zugleich berichtet werden (Künstler, Teschendorf, Hamburger, Schütz u. a.). Nur Naegeli fand bei seinen Versuchen eine bedeutende Verkleinerung der Resistenzbreite.

Sehr umstritten ist die Frage, ob Infektionskrankheiten einen Einfluß auf die Resistenz der Erythrozyten haben. Von den Versuchsergebnissen kann etwa dasselbe gesagt werden wie bei der perniciösen Anämie. Vermutlich sind die verschiedenartigen Ergebnisse darauf zurückzuführen, daß im Verlauf der Erkrankung die Resistenz einem Wechsel unterliegt, und so schon durch den unterschiedlichen Zeitpunkt der Untersuchungen sich die Unterschiedlichkeit der Ergebnisse erklärt.

Von Resistenz-Zunahme berichten Morawitz, Dennecke und Lang, von Zu- und Abnahme Schustroff, Januschewsky, Künstler, während Simmel keinerlei Resistenzveränderung findet, auch nicht bei Sepsis und biliärer Pneumonie.

Der Versuch, die bei Magencarzinomen beobachtete Resistenzerhöhung zur Diagnose heranzuziehen, der auf Januschewsky zurückgeht, hat zu keinem brauchbaren Ergebnis geführt. Morawitz und Dennecke konnten nämlich zeigen, daß die allgemein bei Carzinomen und besonders bei Magencarzinomen vorkommende

Resistenzerhöhung keineswegs konstant ist. Als Ursachen für die Erhöhung werden angegeben : Ausschüttung hochresistenter Erythrozyten (Simmel) und reduzierter Allgemeinzustand (Kachexie).

Chronische Stauung bei Herzfehlern setzt durch Erniedrigung der O_2-Spannung einen Knochenmarksreiz. Die Folge davon ist, daß die Resistenz steigt, weil junge, hochresistente Erythrozyten in großer Zahl ausgeschüttet werden. Die gleiche Ursache dürfte die Resistenzerhöhung während der Anpassungsperiode beim Aufenthalt in grösseren Höhen haben (Sserafimow). Die verminderte Sauerstoffspannung führt zu einem gesteigerten Blutbedarf, der eine Ausschwemmung kernhaltiger Frühstadien der Erythrozyten zur Folge hat.

Die Untersuchungsbefunde bei sekundärer Anämie durch Blutverluste sind ebenfalls uneinheitlich. Eine einmalige große Blutung macht sich nach Simmel in der Resistenz nicht bemerkbar. Doch konnten Bauer und Aschner zeigen, daß nach einem Aderlaß im Verlauf mehrerer Tage die Resistenz bis zum 18. Tag sinkt und dann allmählich wieder zu Normalwerten zurückkehrt. Sie bringen diese Erscheinung mit dem Umstand in Zusammenhang, daß nach einem Aderlaß Cl-Ionen im Blut auftreten, die die Resistenz herabsetzen können.

Resistenzsteigerung kommt also vor beim Auftreten von Toxinen im Körper und bei rascher Ausschüttung junger Erythrozyten, verursacht durch einen Knochenmarksreiz. Resistenzabnahme wird beobachtet bei Knochenmarkserschöpfung und bei Vorhandensein von zu alten Erythrozyten.

Außer der Zu- und Abnahme der Resistenz ist auch noch eine Änderung in der Resistenzbreite möglich, d. h. es ändert sich sowohl die Maximal- als auch die Minimalresistenz. Sind hämolytische Stoffe im Blut, so ist im allgemeinen mit einer großen Resistenzbreite zu rechnen. Sie kann entweder durch besondere Langlebigkeit oder durch besonders rasche Zerstörung der Erythrozyten hervorgerufen werden. Die vorgenommenen Untersuchungen über die Veränderung der Resistenzbreite, besonders bei perniciöser Anämie und Tuberkulose (Naegeli, Bauer und Aschner), haben aber wegen der uneinheitlichen Ergebnisse keinen praktischen Wert.

Wie weiter oben berichtet wurde, unterliegt die Resistenz der Erythrozyten toxischen Einflüssen, gleichgültig ob die Toxine im Körper selbst entstehen oder von außen in den Körper kommen. Dies führt zur Frage, ob Narkotica, die z. B. auf dem Wege der Inhalation als Fremdstoffe in das Blut kommen, Veränderungen der Erythrozytenresistenz hervorrufen. Bekanntlich ist jedes Narkoticum ein Gift, dessen schädigende Wirkung von der Konzentration der in einer Zeit-

einheit verabreichten Menge, sowie der individuellen Widerstandsfähigkeit abhängig ist.

Bei der nachfolgenden Betrachtung sollen hauptsächlich nur Äther und Chloroform als die beiden am häufigsten angewendeten Inhalationsnarkotica erwähnt werden. Arrhenius und Bubanović haben durch Versuche gezeigt, daß diese beiden Narkotica, wenn sie ins Blut kommen, eine besondere Affinität zu den Erythrozyten haben; sie fanden ein Lösungsverhältnis für Äthyläther: rote Blutkörperchen zu Serum wie 3,3:1. Die Art der Bindung des Narkoticums ist nach Overton so, daß die Lecitine und Cholesterine nicht von den Narkotica aufgelöst werden, sondern umgekehrt die Narkotica von diesen Stoffen bevorzugt gebunden werden.

Die Ergebnisse, die über die Einwirkung von Äther und Chloroform auf die Erythrozytenresistenz vorliegen, sind nicht einheitlich, was auf die Verschiedenartigkeit der Versuchsanordnungen und des untersuchten Materials zurückzuführen ist.

Eine Herabsetzung der Resistenz findet Simmel bei Verwendung einer physiologischen Kochsalzlösung mit 2 % Äther.

Anfängliche Erhöhung, bei stärkerer Konzentration Herabsetzung der Resistenz, finden Arrhenius und Bubanović, Joel, Jarisch und Gellhorn. Arrhenius und Bubanović berichten, daß bei Einwirkung von Chloroform die Haemolyse kontinuierlich abnimmt, während die Chloroformmenge steigt. Bei einem Gehalt des Blutes von 0,16 % Chloroform durchläuft die haemolytische Wirkung ein flaches Minimum und steigt dann schnell an. Für Äther finden sie die Eigentümlichkeit, daß er — obgleich selbst hämolysierend — in stark hypotonischen Kochsalzlösungen gegen Haemolyse schützt. Allgemein begründen sie — ebenso wie Gellhorn — das anfängliche Steigen der Resistenz damit, daß geringe Konzentrationen des Narkoticums das Eindringen von Wasser in die Zellen verlangsamen.

Jarisch spricht von einer breiten Zone hemmender Konzentrationen bei Äther, in der die Erythrozyten gegenüber hypotonischen Lösungen resistenter sind als bei anderen Narkotica.

Die oben berichteten Versuchsergebnisse über Resistenzveränderung durch Äther und Chloroform wurden alle mit Tierblut (meist Rinderblut) im Reagenzglas gemacht. Dabei wurden z. T. so hohe Konzentrationen verwendet (Simmel), daß die Versuche praktisch für die Wirkung der Operationsnarkose keine Bedeutung haben, weil es sich dabei um für den Menschen tödliche Konzentrationen handelte. Anders sind natürlich die Versuche zu bewerten, die am lebenden Versuchsgut vorgenommen wurden. Da nach Overton bei Mensch und Tier die gleichen Konzentrationen wirksam sind, ist man wohl berechtigt, aus dem Tierversuch Schlüsse auf die Verhält-

nisse beim Menschen zu ziehen, sodaß auch auf diese Untersuchungen eingegangen wird.

Eine deutliche Resistenzherabsetzung bekommen Gramén, Baade, Frey, Frenkell. Gramén stellt bei seinen Untersuchungen am Menschen fest, daß Operationsnarkosen mit Äther von einer geringgradigen Haemolyse gefolgt sind. Baade findet bei seinen Untersuchungen ein langsames Sinken der Resistenz. Frey zeigt an seinen Versuchen mit Hunden, daß während der Äthernarkose die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen abnimmt, und zwar sinkt die Minimalresistenz, die Maximalresistenz nimmt nur ganz wenig ab. Frenkell bekommt bei der Milzexstirpation bei Katzen bei Äther- und Chloroformnarkosen eine starke Resistenzverminderung, die nach 24 Stunden noch in geringem Maß vorhanden war.

Eine Resistenzerhöhung sahen die Amerikaner Leake, Backus, Burch, O'Shea für Chloroform, und von Knaffl und Lenz für Äther. Erstere fanden bei ihren Versuchen an Hunden: nach 10 Minuten Chloroformnarkose stieg die Resistenz an, wofür sie entweder Zerstörung der schwächeren Zellen oder Einschwemmung von Erythrozyten annehmen. Letzteres wird durch das Excitationsstadium oder die teilweise Asphyxie während des Narkosebeginns bewirkt. Die Narkosewirkung dauerte eine Stunde, aber bereits 30 Minuten nach Beginn war die normale Resistenz wieder hergestellt. V. Knaffl, Lenz führen die Resistenzsteigerung auf die entquellende Wirkung geringer Äthermengen zurück. Eine Einwirkungsdauer von 200 Minuten führt nicht zur Haemolyse.

Parisot und Heuilly finden direkt nach Narkose eine Zunahme, nach 24 Stunden eine Abnahme der Resistenz. Die Resistenzerhöhung soll nicht nur von der Quantität des Narkoticums, sondern auch von der Einwirkungsdauer abhängig sein.

Keinerlei Veränderungen finden Morawitz und Dennecke, Röber, Lindgren.

Morawitz und Dennecke kamen zu diesem Ergebnis bei Untersuchungen mit Äther und Chloroform. Röber findet bei normaler Inhalationsnarkose keine Veränderungen im roten Blutbild, weder im Sinne einer Vermehrung noch der Haemolyse. Lindgren machte Untersuchungen bei 25 Patienten bei Operationsnarkose und kam zu dem Ergebnis, daß weder die Äthermenge, noch die Narkosedauer irgend einen Einfluß auf die Resistenzgrenzen unter praktischen Bedingungen hat. Er beschreibt nur einen Fall, bei dem die Veränderungen den Bereich der Fehlergrenzen überschreiten. 24 Stunden nach der Narkose beobachtet er in keinem Fall mehr eine Abweichung von den Ausgangswerten.

Für die Injektionsnarkose mit Evipan, wie sie bei meinen Versuchen als Basis- oder Allgemeinnarkose verwendet wurde, liegen meines Wissens keine Berichte über Veränderung der Resistenz vor.

Es soll nun Ziel meiner Untersuchungen sein, festzustellen, ob eine Resistenzveränderung bei der Operationsnarkose vorhanden ist, ob und wie diese von dem Narkoticum abhängt.

Versuchsanordnung

Die erste Versuchsanordnung zur Bestimmung der Erythrozytenresistenz gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen beschrieb Hamburger, der sie schon 1883 angewendet hat. Er nimmt dazu eine Anzahl von Vergleichsröhrchen, die hypotonische Kochsalzlösungen verschiedener Konzentrationen enthalten. In jedes Röhrchen wird eine abgemessene Menge (etwa ein Tropfen) Blut gegeben. Die Konzentration, bei der die erste Lackfärbung der Kochsalzlösung in Form eines schwachen gelben Schimmers auftritt, ist gleichbedeutend mit der bereits erwähnten Minimalresistenz. Die Lösung, bei der die Haemolyse vollständig ist, d. h. keine Erythrozyten als Bodensatz mehr vorhanden sind, ist gleichbedeutend mit der Maximalresistenz. Eine andere Art der Resistenzbestimmung ist die sogenannte Schriftprobenmethode, wie sie von Cohnreich angegeben wird. Er arbeitet dabei nicht mit einer Minimal- und Maximal-, sondern mit einer Plurimumresistenz, die etwa 75 % der Gesamthaemolyse entspricht (Künstler). Er versteht darunter den Grad der Haemolyse, der genügt, um eine gewisse Schrifttype durch eine entsprechend haemolysierte Lösung gerade lesen zu können. Jacobs verwendet statt Schrifttypen den Glühfaden einer Lampe. Eine weitere Methode ist das zuerst von Arrhenius und Madsen und später von Snapper angegebene kolorimetrische Verfahren, bei dem es durch Herstellung von Vergleichslösungen möglich ist, den jeweiligen Grad der Haemolyse in Prozenten bei verschiedenen Kochsalzlösungen abzulesen. Joel stellt die eintretende Haemolyse durch den Grad der elektrischen Leitfähigkeit fest, von der Ansicht ausgehend, daß im allgemeinen vor dem Haemoglobin die Binnenelektrolyte nach außen treten, wodurch sich die Leitfähigkeit des Außenmediums erhöht. Er verwendet dazu einen Brei von roten Blutkörperchen. Simmel fängt das Blut in kleinen Mischpipetten auf, die Tyrodelösungen in verschiedenen Konzentrationen enthalten und bestimmt die Haemolyse durch Auszählen der nicht haemolysierten Erythrozyten (Zählmethode).

Für meine Versuche habe ich die Methode von Hamburger gewählt, da bei den zu erwartenden geringfügigen Veränderungen sich diese noch am ehesten bei der Minimal- und Maximalresistenz bemerkbar machen. Die Ablesung der Ergebnisse erfolgte nicht so,

wie Hamburger sie angibt, sondern nach der Methode von Schulz-Charlton. Diese lesen zwar die Minimalresistenz makroskopisch, aber die Maximalresistenz durch Auszählen der Erythrozyten im Schleudersatz mikroskopisch ab. Die Vereinigung dieser beiden Versuchsanordnungen empfiehlt Bornebusch in seiner Arbeit: „Die Erythrozytenresistenz gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen im mensuellen Cyklus". Krasny hat auf diese Möglichkeit schon früher aufmerksam gemacht, nur daß er die Maximalresistenz makroskopisch und mikroskopisch abliest. Zur Kontrolle kam bei einigen Versuchen noch die kolorimetrische Methode von Arrhenius und Madsen zur Verwendung.

5 ccm Blut wurden dem Patienten vor Beginn, nach Beendigung der Narkose und nach 24 Stunden aus der Cubitalvene entnommen, in einen Schüttelkolben gebracht und durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert. Es wurde diese Art der Gerinnungsverhütung gewählt, weil Simmel darauf aufmerksam macht, daß der Zusatz chemischer Substanzen zur Vermeidung der Blutgerinnung meist ein Eingreifen in das Gleichgewicht der Plasmaionen bedeutet und dadurch die Erythrozytenresistenz in vitro noch eine nachträgliche Veränderung erfahre. So stellt er z. B. Resistenzverminderung bei Citratzusatz fest. Nach dem mechanischen Defibrinieren wurden die roten Blutkörperchen dreimal — je 6 Minuten lang — in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Die Meinung darüber, ob das Waschen einen Vorteil hat, oder ob durch das Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung die Fehlerbreite der Resistenzbestimmung vergrössert wird, ist verschieden. Swjatskaya bekommt durch mehrfaches längeres Waschen eine Resistenzveränderung im Sinne einer Erhöhung der Minimalresistenz, was er damit begründet, daß die lyotrope Wirkung des Kochsalzes stärker zum Ausdruck kommt. Bei einmaligem Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung findet er keine verändernde Einwirkung auf die Erythrozytenresistenz. Demgegenüber stehen die Ergebnisse Strassers, die besagen, daß Differenzen zwischen Ergebnissen von gewaschenen und ungewaschenen Erythrozyten nicht bestehen. Auch ich konnte mich bei meinen Versuchen von dieser Tatsache überzeugen. Die Werte für die Resistenz blieben bei derselben Blutprobe unverändert, auch wenn die Blutproben mehrmals gewaschen wurden.

Für die absteigenden Kochsalzlösungen wurde zuerst eine 1%ige Lösung hergestellt und diese mit Aqua dest. auf die gewünschten Konzentrationen verdünnt. Die verdünnten Lösungen hatten einen Kochsalzgehalt in absteigender Reihenfolge von 0,6—0,2 % mit einem Unterschied von je 0,02 %, von 0,2—0,0 % mit einem Unterschied von 0,05 %, da kaum zu erwarten war, daß bei 0,2 noch keine vollständige Haemolyse eingetreten ist. Die einzelnen Lösun-

gen wurden durch Titration mit Ag NO_3 kontrolliert. Von den erhaltenen Lösungen wurden je 5 ccm in ein Reagenzglas gebracht, dazu kam zur späteren Erleichterung des Ablesens ein Reagenzglas mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Zu diesen 5 ccm wurde jeweils ein Tropfen gewaschene rote Blutkörperchen gegeben, was etwa einer Verdünnung von 1 : 80 entspricht. Simmel gibt dieses Verhältnis als die gebräuchlichste Verdünnung an, obwohl auch Verdünnungen von 1 : 5 bis 1 : 300 verwendet werden (Grothe, Brieger). Danach wurden die Reagenzgläser gleichmäßig geschüttelt, mit Zellwattestopfen verschlossen und bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Ablesung der Versuche nach der schon beschriebenen Methode von Schulz-Charlton erfolgte nach 24 Stunden. Zur Bestimmung der Minimalresistenz war es nötig, von den Konzentrationen von 0.6– 0.44 die Flüssigkeit über den Erythrozyten sorgfältig abzugießen. Die so erhaltenen Lösungen wurden zusammen mit dem Kontrollröhrchen mit der physiologischen Kochsalzlösung gegen einen weißen Hintergrund gehalten. Die Lösung, die die erste leichte Gelbfärbung im Vergleich zum Kontrollröhrchen zeigte, war die Minimalresistenz. Zur Bestimmung der Maximalresistenz wurden die Konzentrationen von 0.34 0.20 aufgeschüttelt und zentrifugiert. Nach Abgießen der darüber stehenden Flüssigkeit wurde das Sediment auf einen Objektträger gebracht und mikroskopiert. Die Konzentration, bei der im Sediment 0–1 Erythrozyt im Blickfeld zu sehen war, war die Maximalresistenz.

Für die Kontrollversuche nach Arrhenius und Madsen zur Bestimmung des jeweiligen Haemolysegrades wurden 0.5 ccm Blut zu 20.0 ccm Aqua dest. gegeben, ausgehend von dieser Lösung eine kolorimetrische Serie hergestellt, die eine Differenz von jeweils 20 % hatte, sodaß für die kolorimetrische Reihe Lösungen von 100, 80, 60, 40, 20, 0 % zur Verfügung standen. Diese Lösungen wurden mit denen der Versuchsreihe gegen einen weißen Hintergrund verglichen und der jeweilige Haemolysegrad so kolorimetrisch festgestellt.

Bei den untersuchten Fällen handelte es sich hauptsächlich um Mischnarkosen, die mit Evipan eingeleitet und mit Äther fortgeführt wurden. Beim Übergang von Evipan zu Äther wurde zur Verringerung des Excitationszustandes häufig Solaestin gegeben.

Ergebnisse

Es wurden Untersuchungen an 14 Männern und 11 Frauen gemacht. Das Alter lag zwischen 13 und 76 Jahren, durchschnittlich bei 45,8 Jahren. Zur Verwendung kamen: 7 reine Evipannarkosen mit durchschnittlich 7 ccm der Injektionslösung, 2 reine Äthernar-

kosen von 25 und 60 ccm. 16 Narkosen waren gemischt, die kleinste Evipanmenge war dabei 5 ccm in 2 Fällen, die größte 10 ccm in 7 Fällen. Die kleinste Äthermenge bei den gemischten Narkosen war 35 ccm, die größte 350 ccm. Der durchschnittliche Verbrauch war 8,7 ccm Evipan und 83,5 ccm Äther.

Die Minimalresistenz nahm in 3 Fällen um 0,02 ab und in 1 Fall um 0,02 zu. In den restlichen 21 Fällen war sie gleichbleibend. Die Maximalresistenz nahm in keinem Fall ab, blieb in 7 Fällen gleich, zeigte bei 3 Fällen eine Erhöhung, die unter 0,02 lag; 14 Fälle zeigten eine Zunahme von 0,02 und ein Fall eine Zunahme von 0,04. Es ergibt sich daher für die Veränderungen der Minimal- und Maximalresistenz folgendes Bild:

		Minimalresistenz	Maximalresistenz
Zunahme um	0,04	—	1
	0,02	1	14
Gleichbleibend		21	7
Abnahme um	0,02	3	—

Die Minimalresistenz des sofort entnommenen Blutes schwankte bei den einzelnen Versuchen zwischen 0,56 und 0,48. Die meisten Fälle lagen zwischen 0,50 und 0,54. Die Maximalresistenz hatte Werte zwischen 0,20 und 0,32, am häufigsten 0,26 (in 11 Fällen).

Das Verhalten der Maximalresistenz bei den einzelnen Narkosearten zeigt folgende Tabelle:

	Minimalresistenz					Maximalresistenz			
	Gesamtzahl	Abnahme um 0,02	Gleichbleibend	Zunahme um 0,02	Abnahme	Gleichbleibend	Zunahme unter 0,02	Zunahme um 0,02	Zunahme um 0,04
Gemischte Narkose	16	3	13	0	0	6	2	7	1
Äther-Narkose	2	0	2	0	0	0	1	1	0
Evipan-Narkose	7	0	6	1	0	1	0	6	0

Bei 13 Versuchen mit Erythrozyten von Blut, das zur Kontrolle nach 24 Stunden abgenommen war, zeigte sich bei der Minimalresistenz je eine Zu- und eine Abnahme um weniger als 0,02. Bei der

Maximalresistenz lag in einem Falle eine Abnahme von weniger als 0,02 vor. Bei den angesetzten 10 Versuchen nach der kolorimetrischen Methode von Arrhenius und Madsen waren keine Veränderungen zu beobachten zwischen der Haemolyse des Blutes vor, nach der Narkose und nach 24 Stunden. Die Haemolyse fand hauptsächlich zwischen 0,38 und 0,42 statt.

Die 25 Versuche haben folgendes Bild ergeben: Die Minimalresistenz kann durch die Narkose praktisch als nicht verändert gelten. Die vorhandenen Unterschiede von nur 0,02 liegen durchaus noch im Bereich der Fehlerquellen beim Ablesen. Anders verhält sich die Maximalresistenz, die mit wesentlich größerer Sicherheit bestimmt werden kann. Die Fehlerquelle liegt hier bei der angewandten Methode der mikroskopischen Auszählung noch vorhandener Erythrozyten unter 0,01. Man kann also sagen, daß nach der Beendigung der Operation, bezw. Absetzen der Narkose, eine - - wenn auch nur geringe — Zunahme der Maximalresistenz festzustellen ist. Nach 24 Stunden sind keine Abweichungen gegenüber den Ausgangswerten mehr vorhanden, da nur 3 Fälle noch veränderte Werte zeigen, die aber die angegebenen Fehlergrenzen nicht überschreiten.

Es fragt sich nun, ob die Zunahme der Maximalresistenz durch die Narkose bewirkt wird. Es wären zunächst die Versuchsergebnisse auf eine Abhängigkeit von der Menge der verabreichten Narkotica zu prüfen. Arrhenius, Bubanović, Joel, Jerisch erwähnen, daß Narkotica in schwachen Konzentrationen hemmend auf die Haemolyse, also resistenzerhöhend wirken. Daneben soll aber außerdem nach Garré, Borchard, Stich, Parisot und Heuilly die Einwirkungsdauer eine Rolle spielen. Ich konnte aber in meinen Versuchen weder für die Einwirkung der Narkosemenge noch der Narkosedauer eine verwertbare Veränderung finden. So zeigt z. B. Versuch 16 bei einer Narkosedauer von 140 Minuten, einem Verbrauch von 10 ccm Evipan und 350 ccm Äther keine größere Resistenzveränderung als Fall 9 mit 7 ccm Evipan, 35 ccm Äther und 30 Minuten Dauer. Ferner ist in meinen Versuchen ein Unterschied in der Veränderung der Maximalresistenz zwischen reiner Evipan-, reiner Äther- und gemischter Narkose nicht vorhanden.

Die Narkose führt nach meinen Versuchen unter den Bedingungen, wie sie bei Operationen auftreten, also kaum zu einer wesentlichen Veränderung der Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen.

Der Hauptgrund für die Erhöhung ist in anderen Bedingungen zu suchen.

Kräfte- und Ernährungszustand kann keine Voraussetzung für die Resistenzveränderung sein, wie Januschewsky und Pe-

tranyi schon annehmen, da in den Fällen 16, 18, 19, 25, bei denen Kachexie vorlag, kein unterschiedliches Verhalten gegenüber den anderen Fällen vorhanden ist.

Auch das Alter der untersuchten Patienten kann die Resistenz nicht verändern.

Zu untersuchen wäre nun noch, ob die Operation als solche die Resistenz beeinflußt. Die beiden Faktoren, die dabei eine Rolle spielen können, sind der Blutverlust und das operative Trauma. Der Blutverlust als Ursache für die Resistenzveränderung ist aber kaum anzunehmen, da Simmel schreibt, daß selbst ein großer, einmaliger Blutverlust von 500—1000 ccm keine Resistenzveränderung macht. Die geringen Blutverluste bei meinen Versuchspersonen, die in keinem Falle 200 ccm überschritten, stehen also noch weit unter den von Simmel angegebenen Werten.

Anders ist die Wirkung des operativen Traumas zu bewerten. Wie Simmel berichtet, ist dabei der Vorgang folgender: Jeder operative Eingriff bewirkt einen Knochenmarksreiz und damit auch einen Reiz der Bildungsstätten der Erythrozyten im Mark. Diese reagieren mit einer Ausschüttung junger Erythrozyten. Da die jungen Erythrozyten eine höhere Resistenz aufweisen als die älteren, erklärt sich die Steigerung der Maximalresistenz. Die Minimalresistenz ändert sich dabei nicht, da ältere Erythrozyten nicht vermehrt zu Grunde gehen.

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß der durch das Operationstrauma gesetzte Knochenmarksreiz nicht bei allen Operationen gleich stark ist und es daher nicht in allen Fällen zur Erhöhung der Maximalresistenz kommt. Einen ziemlich gleichmäßigen Reiz scheint z. B. aber die Durchschneidung des Peritoneums zu bewirken, bei dem ich in 82 % der Fälle eine Resistenzsteigerung beobachtet habe. Im Gegensatz dazu war diese nur bei 50 % bei Operationen ohne Durchschneidung des Peritoneums zu finden.

Nach der von Bornebusch nach Hamburger und Schulz-Charlton zusammengefaßten Methode wurde an 25 Menschen die Resistenz der Erythrozyten vor und nach operativen Eingriffen untersucht; die dabei gefundenen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die Veränderung der Werte für die Minimalresistenz ist geringfügig und liegt noch innerhalb der Fehlergrenzen.
2. Die Maximalresistenz erwies sich in 70% der Fälle unmittelbar nach dem Eingriff um durchschnittlich 0,02 % erhöht. Nach 24 Stunden waren die Ursprungswerte fast ausschließlich wieder erreicht.
3. Es ist anzunehmen, daß die bei Operationen auftretende Erhöhung der Maximalresistenz nicht als Narkosewirkung anzusehen ist.
4. Die Ursache der Steigerung der Maximalresistenz beruht wohl auf einem Knochenmarksreiz durch das Operationstrauma, der eine vermehrte Ausschüttung junger Erythrozyten zur Folge hat.

Zum Schlusse meiner Arbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. Strauß für die freundliche Überlassung des Themas bedanken. Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Asistenzarzt Dr. Stimpfl, der mir bei der Ausführung der Versuche und Korrektur der Arbeit in liebenswürdiger Weise behilflich war.

Versuchs-nummer	Ge-schlecht	Art des operativen Eingriffs	Alter	Narkose-Dauer	Narkose-Mittel Evipan	Narkose-Mittel Äther
1	♂	Sehnennaht am rechten Daumen bei altem Sehnenriß	17	25'	10	40
2	♀	Cholecystektomie bei Cholelithiasis	42	40'	5	110
3	♀	Cholecystektomie bei Choletlithiasis	56	35'	—	60
4	♂	Cholecystektomie bei Cholelithiasis	67	40'	7	55
5	♂	Narbenhernie	35	15'	8	—
6	♂	Narbenhernie	54	35'	9	55
7	♂	Leistenhernie	33	30'	10	110
8	♂	Leistenhernie	49	30'	8	60
9	♀	Appendektomie	26	30'	7	35
10	♀	Appendektomie	13	25'	8	—
11	♀	Probeexcision aus der rechten Mamma	62	25'	8	35
12	♀	Ablatio mammae wegen Carzinom	67	40'	10	50
13	♂	Stenosierendes Ulcus am Pyporus, Billroth II	27	80'	10	100
14	♀	Magenresektion Billroth II (Kallöses Ulcus)	56	45'	5	120
15	♀	Billroth II bei Pylorusstenose	68	40'	10	—
16	♂	Ulcus jejuni pepticum	48	140'	10	350
17	♀	Probelaparatomie (inoparables Magencarzinom)	45	15'	—	25

Mineralresistenz			Maximalresistenz			Blut-verlust (geschätzt)	Kräfte- und Ernäh-rungs-zu-stand	Kolori-metri-scher Ver-such
vor der Nar-kose	nach der Nar-kose	nach 24 Std.	vor der Nar-kose	nach der Nar-kose	nach 24 Std.	ccm		
0,50	0,50	0,50	0,24	0,24	0,24	unt. 10	gut	
0,54	0,56		0,26	0,26		40	mittel	
0,52	0,52	0,52	0,30	0,28	0,30	30	mittel	×
0,56	0,56		0,22	0,20		60	mittel	
0,54	0,52		0,26	0,24		10	kräftig	
0,50	0,50	0,50	0,26	0,26-0,24	0,26	unt. 30	mittel	×
0,52	0,52		0,22	0,22		30—40	kräftig	
0,54	0,54		0,22	0,20		30	kräftig	×
0,52	0,52		0,26	0,24		30—40	gut	×
0,48	0,48	0,48-0,50	0,26	0,24	0,26	20	gut	×
0,50	0,50	0,50	0,26	0,26	0,26	20	sehr gut adipös	×
0,50	0,50	0,50	0,26	0,24-0,26	0,26	100	gut	
0,56	0,56	0,56-0,54	0,24	0,24	0,24	80	gut	
0,48	0,48	0,50	0,30	0,28	0,30	70	gut adipös	×
0,50	0,50		0,22	0,20		unt. 50	mäßig	
0,54	0,54		0,28	0,26		150—200	kachek-tisch	×
0,54	0,54	0,54	0,26	0,24-0,26	0,26	unt. 10	gut	

Versuchs-nummer	Ge-schlecht	Art des operativen Eingriffs	Alter	Narkose-	
				Dauer	Mittel
					Evipan	Äther
18	♂	Perforiertes Cardiacarzinom (Probelaparatomie)	61	25'	5	—
19	♂	Anus praeter bei Coloncarzinom	73	20'	7	—
20	♀	Anus praeter bei Ileus	60	45'	10	70
21	♂	Anus praeter bei Coloncarzinom	75	20'	6	—
22	♀	Doppelseitiges Ovarialcystom	40	65'	10	110
23	♂	Chordotomie (inoparables Blasencarzinom)	48	45'	10	50
24	♂	Pyelotomie bei Nierenbekkenstein	27	45'	10	85
25	♂	Oberschenkelamputation	76	15'	5	

Mineralresistenz			Maximalresistenz			Blut-verlust (geschätzt)	Kräfte- und Ernäh-rungs-zu-stand	Kolori-metri-scher Ver-such
vor der Nar-kose	nach der Nar-kose	nach 24 Std.	vor der Nar-kose	nach der Nar-kose	nach 24 Std.	ccm		
0,50	0,52		0,22	0,22		unt. 10	kachek-tisch	
0,50	0,50	0,50	0,26	0,24	0,26	unt. 20	leicht kachektisch	×
0,52	0,54		0,28	0,28		unt. 50	mittel	
0,54	0,54	0,54	0,26	0,24	0,26	15	gut	×
0,50	0,50		0,32	0,30		150—200	gut	
0,54	0,50	0,54	0,24	0,20	0,24-0,22	150—200	mäßig	×
0,52	0,52		0,24	0,22		100	gut	
0,52	0,52	0,52	0,26	0,24	0,26	50	mäßig kachektisch	

Literaturverzeichnis.

Abderhalden:	Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden.
Apitz und Kochmann:	Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie. B. 87, S. 226—232, 1920.
Arrhenius und Bubanovič:	Meddeladen fran K. Vetenskapsakademiens. Nobelinstitut. B. 2, No. 32, S. 1—22.
Arrhenius und Madsen:	Zeitschr. f. physikalische Chemie. B. 44, S. 7, 1903.
Atkinson, H. V., und Ets:	Kongreßblatt f. d. ges. innere Med. u. ihre Grenzgebiete. B. 23, S. 372, 1923.
Baade:	Untersuchungen über die Abhängigkeit der Giftwirkungen vom physikalisch-chemischen Zustand der Zellen. Diss.
Bauer und Aschner:	Deutsches Arch. f. klin. Medizin. B. 130, S. 172—199, 1919.
Bingold:	Dt. Arch. f. ärztl. Fortbildung. 34 Jahrg., S. 549 ff, 1937.
Bloch:	Dt. Zeitschr. f. Chirurgie. B. 97, 1909.
Bornebusch:	Die Erythrozytenresistenz gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen im mensuellen Cyklus. Diss. 1938.
Brieger:	Dt. Arch. f. klin. Med. B. 133, S. 397, 1920.
Brinkmann und van Daun:	Biochem. Ztschr. Bd. 108, S. 35—73, 1920.
Cohnreich:	Folia haematologica. Bd. 16, S. 307—347, 1913.
Engel:	Folia haematologica. Bd. 33, S. 21—37, 1926.
Frei:	Dt. Arch. f. klin. Med. B. 133, S. 233 ff, 1920.
Frenkell:	Ztschr. f. d. gesamte experimentelle Medizin. B. 54, S. 631, 1927.
Garré, Borchard, Stich:	Lehrbuch der Chirurgie.
Gellhorn:	Das Permeabilitätsproblem, seine physiologische und allgemein pathologische Bedeutung.
Gramén:	Zentralorgan f. d. gesamte Chirurgie. B. 20, S. 118—119, 1923.
Grothe:	Ztschr. f. klin. Medizin. B. 86, S. 266, 1918.
Hamburger:	Osmotischer Druck und Ionenlehre in ihrer Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des Blutes.

Hamburger:	Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Bd. 1, S. 358—394.
Handowsky:	Arch. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie. B. 69, S. 412—430, 1912.
Hedin:	Pflügers Archiv. B. 68, S. 229—238.
Hellfritsch:	Über den Einfluß der Narkose auf den osmotischen Druck des Blutserums und seine Regulierung. Diss. 1927.
Hellwegen:	Über die Resistenz der Erythrozyten unter dem Einfluß der klimatischen Faktoren in Wyk auf För. Diss. 1935.
Jakobs:	Biol. Bull. 104, 1930.
Jakobs und Parpart:	Biol. Bull. 62, 1932.
Jakobs, Parpart und Glasmann:	Americ. Journ. of Physiologie, B. 116, S. 84.
Januschewsky:	Folia haematologica. B. 2, S. 21, 1905.
Jarisch:	Pflügers Archiv. B. 186, S. 299—317, 1921.
Joel:	Pflügers Archiv. B. 161, S. 5—44, 1915.
v. Knaffle, Lenz:	Pflügers Archiv. B. 171, S. 51—65, 1918.
Kaulbersz:	Ztschr. f. d. gesamte experimentelle Med. B. 86, S. 785—808, 1933.
Krasny:	Folia haematologica. B. 16, S. 355—415, 1913.
Künstler:	Ztschr. f. d. ges. exp. Med. B. 93, S. 706—722, 1934.
Lang:	Ztschr. f. klin. Medizin B. 47, S. 153—181, 1902.
Leake, Backus, Burch, O'Shea:	Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. B. 25, S. 92—93.
Lepeschkin:	Folia haematologica. B. 54, S. 53—65, 1936.
Lepeschkinskaja:	Folia haematologica. B. 36, S. 41—92, 1928.
Lindgren:	Acta Chirurgica Scandinavia. B. 70, S. 229—237, 1933.
v. Liebermann und v. Fillinger:	Folia haematologica. B. 13, 308, 1912.
Morawitz und Dennecke:	Aus Handbuch der Inneren Medizin begründet von Mohr und Staehelin, IV. Band, 1. Teil: Blut und Blutkrankheiten. Berlin, Verlag Julius Springer, 1926.
Morawitz und Pratt:	Münchener Medizinische Wochenschr. Jahrg. 55, S. 1817—1819, 1908.
Naegeli:	Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der klinischen Haematologie. Berlin, Verlag Julius Springer, 1923.
Overton:	Studium über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie.
Röber:	Die Einwirkung der Narkose auf das Blut unter besonderer Berücksichtigung der Leukozyten. Diss. 1927.
Rywosch:	Pflügers Archiv. Bd. 116, S. 229—251.
Parisot und Heuilly:	Soc. med. de Nancy. 26. Avril 1911.

Petranyi:	Biochemische Ztschr. B. 186, S. 419—435, 1933.
Salslow:	The Journal of Physiologie. B. 74, S. 262—270.
Schadow:	Monatsschrift f. d. Kinderheilkunde. B. 40, S. 276—279, 1928.
Schulten:	Folia haematologica. B. 42, S. 158—163, 1930.
Schulz, Charlton:	Münch. Med. Wochenschr. 1916 B. I, S. 631—632.
Schustroff:	Fol. haematolog. B. 29, 1923.
Schwarz und Taubenhaus:	Klinische Wochenschr., 11. Jahrg. Nr. 25, S. 1063—65.
Simmel:	Die Resistenzbestimmung der Erythrozyten. In: Hirschfeld u. Hittmair. Handbuch d. Hämatologie. Bd. 2, S. 495—584. Berlin — Wien, Urban & Schwarzenberg, 1933.
Snapper:	Biochem. Zeitschr. Bd. 43, S. 256—274, 1912.
Sserafimow:	Folia haematologica. B. 54, 1936.
Strasser:	Biochem. Ztschr. B. 134, S. 544—545, 1923.
Swatskaya:	Ztschr. f. klin. Medizin. B. 104, S. 979—997, 1926.
Swatskaya:	Ztschr. f. d. gesamte exp. Med. B. 52, S. 150—159, 1926.
Teschendorf:	Folia haematologica. B. 28, S. 281, 1922.
Zirkle, Garraham:	Americ. Journal of Physiologie. B. 116, S. 167.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 11. 2. 1914 in Freiburg im Breisgau, als Sohn des Kaufmanns Alfred Bea. Nach Besuch der Volksschule und der Rotteck-Oberrealschule machte ich Ostern 1933 das Abitur. Die vorklinischen Semester absolvierte ich in Freiburg, wo ich 1934 das Vorphysikum und 1936 das Physikum ablegte. Am 1. Dezember 1936 trat ich in die Wehrmacht ein und bekam meine militärische Ausbildung bei einem Infanterie-Regiment. Die klinischen Semester hörte ich in Freiburg und Berlin. Im WS 1938/39 bestand ich das Staatsexamen an der Universität Berlin mit der Note sehr gut. Von Mai bis August 1939 war ich als Unterarzt auf der Inneren Abteilung des Standort-Lazaretts I München. Anfang August rückte ich als Hilfsarzt bei einem Inf.-Batl. aus und habe den Polen-Feldzug mitgemacht. Für Tapferkeit vor dem Feind wurde mir das EK II verliehen.